





Ref.  
#1





**Benzocondensed five membered heterocycles, process of their preparation, their use as drug, as diagnostic means and pharmaceuticals containing it.**

**Patent number:** EP0639573  
**Publication date:** 1995-02-22  
**Inventor:** LANG HANS-JOCHEN DR (DE); WEICHERT ANDREAS DR (DE); SCHWARK JAN-ROBERT DR (DE); SCHOLZ WOLFGANG DR UNTERORTSTR (DE); ALBUS UDO DR (DE); CRAUSE PETER DR (DE)  
**Applicant:** HOECHST AG (DE)  
**Classification:**  
- **International:** C07D209/42; C07D235/32; C07D249/18; C07D277/68; C07D307/85; C07D307/86; C07D333/70; C07D209/00; C07D235/00; C07D249/00; C07D277/00; C07D307/00; C07D333/00; (IPC1-7): C07D307/85; A61K31/33; C07D209/42; C07D235/32; C07D249/18; C07D277/68; C07D333/70  
- **European:** C07D209/42; C07D235/32; C07D249/18; C07D277/68B; C07D307/85; C07D307/86; C07D333/70  
**Application number:** EP19940111765 19940728  
**Priority number(s):** DE19934326005 19930803; DE19944414316 19940425

**Also published as:**

 JP7145149 (A)  
 FI943579 (A)  
 HU218790 (B)  
 AU682371 (B2)

**Cited documents:**

 EP0416499  
 DE4127026  
 WO8400875  
 EP0116360

[Report a data error here](#)**Abstract of EP0639573**

There are described benzo-fused 5-membered ring heterocycles of the formula I where X is N or CR(6); Y is oxygen; A and B together are a bond or are both hydrogen if X is simultaneously CR(6) and Y is NR(7), one of these substituents R(1) to R(6) is a -CO-N = C(NH2)2 group; the other substituents R(1) to R(6) in each case are H, Hal, alkyl; up to two of the other substituents R(1) to R(6) are CN, NO2, N3, (C1-C4)-alkoxy, CF3; up to one of the other substituents is R(8)-CnH2n-Z-, phenyl; R(7) is H, alk(en)yl, R(8)-CnH2n-, and their pharmaceutically tolerable salts. There is further described a process for the preparation of the compounds I, which consists in reacting a compound of the formula II wherein one of the substituents R(1)' to R(5)' is a -CO-L group and L is a leaving group which can be readily nucleophilically substituted, with guanidine, and in optionally converting the product to the pharmacologically tolerable salts.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 639 573 A1**

12

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 94111765.7

51 Int. Cl.<sup>8</sup>: **C07D 307/85, C07D 277/68, C07D 333/70, C07D 249/18, C07D 235/32, C07D 209/42, A61K 31/33**

22 Anmeldetag: 28.07.94

30 Priorität: 03.08.93 DE 4326005  
25.04.94 DE 4414316

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
22.02.95 Patentblatt 95/08

64 Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL  
PT SE

71 Anmelder: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT**  
Brüningstrasse 50  
D-65929 Frankfurt am Main (DE)

72 Erfinder: Lang, Hans-Jochen, Dr.  
Rüdesheimer Strasse 7  
D-65719 Hofheim (DE)

Erfinder: Welchert, Andreas, Dr.  
Leipziger Strasse 21  
D-66329 Egelsbach (DE)

Erfinder: Schwark, Jan-Robert, Dr.  
Loreleistrasse 63  
D-65929 Frankfurt (DE)

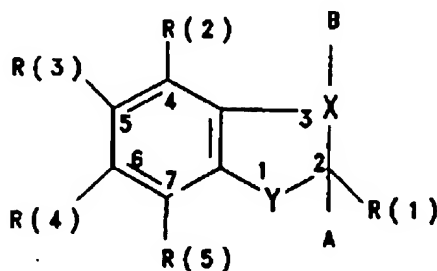
Erfinder: Scholz, Wolfgang, Dr.  
Unterortstrasse 30  
D-65760 Eschborn

Erfinder: Albus, Udo, Dr.  
Am Römerkastell 9  
D-61197 Florstadt (DE)

Erfinder: Crause, Peter, Dr.  
Schopenhauerstrasse 31  
D-63069 Offenbach (DE)

64 Benzokondensierte 5-Ringheterocyclen, Verfahren zu Ihrer Herstellung, Ihre Verwendung als Medikament, ihre Verwendung als Diagnostikum, sowie sie enthaltendes Medikament

97 Beschrieben werden benzokondensierte 5-Ringheterocyclen der Formel I



(1),

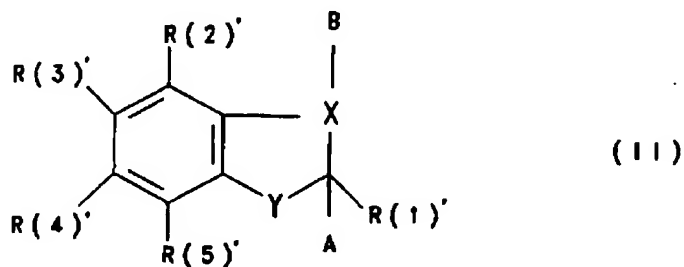
EP 0 639 573 A1

mit X gleich N oder CR(6); Y gleich Sauerstoff, S oder NR(7); A und B gemeinsam eine Bindung oder beide Wasserstoff, sofern gleichzeitig X gleich CR(6) und Y gleich NR(7) sind, einer der Substituenten R(1) bis R(6) eine -CO-N = C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gruppe; die jeweils anderen Substituenten R(1) bis R(6) H, Hal, Alkyl; bis zu zwei der anderen Substituenten R(1) bis R(6) CN, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyloxy, CF<sub>3</sub>; bis zu einem der

## EP 0 639 573 A1

anderen Substituenten  $R(8)-C_nH_{2n}-Z^-$ , Phenyl;  $R(7)$  gleich H, Alk(en)yl,  $R(8)-C_nH_{2n}-$ , sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

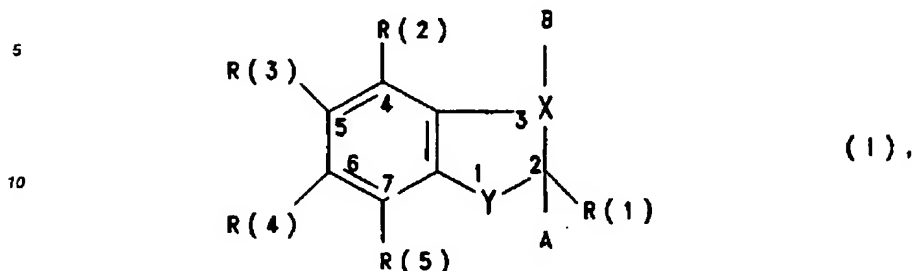
Beschrieben wird ferner ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen I, welches darin besteht, daß man eine Verbindung der Formel II



worin einer der Substituenten  $R(1)'$  bis  $R(5)'$  eine  $-CO-L$ -Gruppe bedeutet und L für eine leicht nucleophil substituierbare leaving group steht, mit Guanidin umgesetzt, und daß man gegebenenfalls in das pharmakologisch verträgliche Salz überführt.

## EP 0 639 573 A1

Die Erfindung betrifft benzokondensierte 5-Ringheterocyclen der Formel I



- 15  
 worin bedeuten:  
 X N, CR(6),  
 Y Sauerstoff, S, NR(7),  
 A, B gemeinsam eine Bindung  
 20 oder  
 beide Wasserstoff, sofern gleichzeitig X gleich CR(6) und Y gleich NR(7) sind,  
 einer der Substituenten R(1) bis R(6) eine -CO-N = C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gruppe, die jeweils anderen Substituenten R-  
 (1) bis R(6)  
 Wasserstoff, F, Cl, Br, I, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,  
 25 bis zu zwei der anderen Substituenten R(1) bis R(6)  
 CN, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyloxy, CF<sub>3</sub>,  
 bis zu einem der anderen Substituenten  
 R(8)-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-Z-,  
 n Null bis 10,  
 30 wobei die Alkylkette -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>- geradkettig oder verzweigt ist und wobei ein C-Atom durch ein  
 Sauerstoff- oder S-Atom oder durch ein N-Atom ersetzt sein kann,  
 R(8) Wasserstoff, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>)-Cycloalkyl,  
 das unsubstituiert oder durch 1 bis 4 Methylgruppen oder eine OH-Gruppe substituiert ist,  
 oder eine Ethylengruppe -CH = CH- enthalten kann, und worin eine Methylengruppe durch ein  
 35 Sauerstoff- oder S-Atom oder durch ein N-Atom ersetzt sein kann,  
 Phenyl,  
 unsubstituiert oder substituiert durch 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe  
 bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>-S(O)<sub>2</sub>-,  
 s Null, 1, 2,  
 40 R(9)-W<sub>q</sub>-,  
 R(9) H, Methyl, Ethyl,  
 W gleich Sauerstoff, NR(10),  
 R(10) H, Methyl,  
 y Null, 1,  
 45 C<sub>m</sub>F<sub>2m+1</sub>-,  
 m 1 bis 3,  
 1- oder 2-Naphthyl, Pyridyl, Chinolyl, Isochinolyl,  
 Z -CO-, -CH<sub>2</sub>-, -[CR(11)(OH)]<sub>q</sub>-,  
 q 1, 2, 3,  
 50 R(11) H, Methyl,  
 Sauerstoff, -NR(12)-,  
 R(12) H, Methyl,  
 -S(O)<sub>2</sub>-,  
 s Null, 1, 2,  
 55 -SO<sub>2</sub>-NR(13)-,  
 R(13) H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl,  
 R(7) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>)-Alkenyl, R(8)-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-,  
 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze.

## EP 0 639 573 A1

Enthalten die Substituenten R(1) bis R(5) ein oder mehrere Asymmetriezentren, so gehören sowohl S wie auch R konfigurierte Verbindungen zur Erfindung. Die Verbindungen können als optische Isomere, als Racemate oder als Gemische derselben vorliegen.

Die bezeichneten Alkylreste können sowohl geradkettig wie verzweigt vorliegen.

5 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

X CR(6), N,  
Y NR(7),  
A, B gemeinsam eine Bindung  
oder

10 beide Wasserstoff, sofern gleichzeitig X gleich CR(6) und Y gleich NR(7) sind,  
und die Reste R(1) bis R(7) die angegebene Bedeutung besitzen.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

X CR(6), N,  
Y NR(7),  
15 A, B gemeinsam eine Bindung  
oder

beide Wasserstoff, sofern gleichzeitig X gleich CR(6) und Y gleich NR(7) sind,

einer der Substituenten R(1) bis R(6) eine -CO-N = C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-Gruppe, und die jeweils anderen Substituenten R(1) bis R(6)

20 Wasserstoff, F, Cl, Br, I, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl,

bis zu zwei der anderen Substituenten R(1) bis R(6)

CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyloxy,

bis zu einem der anderen Substituenten R(1) bis R(6)

CN, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, R(8)-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-Z-,

25 n Null bis 4, wobei die Alkylenkette -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>- geradkettig oder verzweigt sein kann und ein C-Atom durch ein Sauerstoff- oder S-Atom oder durch ein N-Atom ersetzt sein kann,

R(8) Wasserstoff, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkenyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)-Cycloalkyl,

das unsubstituiert ist oder durch 1 - 2 Methylgruppen oder eine OH-Gruppe substituiert,  
und worin eine Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder S-Atom oder durch ein N-Atom  
30 ersetzt sein kann,

Phenyl,

das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>-S(O)<sub>2</sub>-

s Null, 1, 2,

35 R(9)-W<sub>y</sub>-

R(9) H, Methyl, Ethyl,

W Sauerstoff, NR(10),

R(10) H, Methyl,

y Null, 1,

40 C<sub>m</sub>F<sub>2m+1</sub>,

m 1 bis 3,

Pyridyl, Chinolyl, Isochinolyl

Z -CO-, -CH<sub>2</sub>-, Sauerstoff, -NR(12)-,

R(12) H, Methyl,

45 -S(O)<sub>2</sub>-,

s Null, 1, 2,

-SO<sub>2</sub>-NR(13)-,

R(13) H, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl,

R(7) Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, R(8)-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-.

50 Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin bedeuten:

X CR(6),  
Y NR(7),  
A, B gemeinsam eine Bindung  
oder

55 beide Wasserstoff, sofern gleichzeitig X gleich CR(6) und Y gleich NR(7) sind,

und

R(1) -CO-N = C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>

## EP 0 639 573 A1

und die jeweils anderen Substituenten R(2) bis R(6)

Wasserstoff, F, Cl, Br,

bis zu zwei der Substituenten R(2) bis R(6)

CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkyloxy,

5 bis zu einem der Substituenten R(2) bis R(6)

R(8)-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-Z-,

n Null, 1, 2,

wobei die Alkylkette -C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>- geradkettig oder verzweigt ist und wobei ein C-Atom durch ein Sauerstoff- oder S-Atom oder durch ein N-Atom ersetzt sein kann,

10 R(8) Wasserstoff, Phenyl,

das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1 bis 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>-S(O)<sub>2</sub>-,

s Null, 2,

R(9)-W<sub>y</sub>-,

15 R(9) H, Methyl,

W Sauerstoff,

y Null, 1,

Pyridyl, Chinolyl, Isochinolyl,

Z -CO-, -CH<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>-, Sauerstoff,

20 s Null, 1, 2,

und

R(7) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkenyl, R(8)-C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>-.

Ganz besonders bevorzugt sind die Verbindungen

5-Chlor-1-methyl-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,

25 5-Chlor-1-ethyl-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,

3-Chlor-1-methyl-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,

3,5-Dichlor-1-methyl-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,

5-Fluor-1-methyl-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,

3-Chlor-5-fluor-1-methyl-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,

30 4,6-Dichlor-1,3-dimethyl-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,

2-Phenoxy-1-phenylindol-3-carbonsäureguanidid Methansulfonsäuresalz,

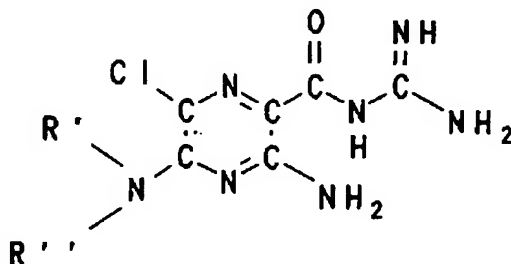
2-Chlor-1-phenylindol-3-carbonsäureguanidid Methansulfonsäuresalz,

1-Methylindol-2-carbonsäure-guanidid-hydrochlorid,

5-Fluor-1-methylindol-2-carbonsäure-guanidid-hydrochlorid.

35 Die Verbindungen I sind substituierte Acylguanidine.

Prominentester Vertreter der Acylguanidine ist das Pyrazinderivat Amilorid, das als kaliumsparendes Diuretikum in der Therapie Verwendung findet. Zahlreiche weitere Verbindungen vom Amilorid-Typ werden in der Literatur beschrieben, wie beispielsweise Dimethylamilorid oder Ethylisopropylamilorid.



Amilorid: R', R'' = H

Dimethylamilorid: R', R'' = CH<sub>3</sub>

55 Ethylisopropylamilorid: R' = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R'' = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

Darüberhinaus sind Untersuchungen bekannt geworden, die auf antiarrhythmische Eigenschaften von Amilorid hinweisen (Circulation 79; 1257 bis 1263 (1989)). Einer breiten Anwendung als Antiarrhythmikum steht jedoch entgegen, daß dieser Effekt nur schwach ausgeprägt ist und von einer blutdrucksenkenden

## EP 0 639 573 A1

und saluretischen Wirkung begleitet auftritt und diese Nebenwirkungen bei der Behandlung von Herz-Rhythmusstörungen unerwünscht sind.

Hinweise auf antiarrhythmische Eigenschaften des Amilorids wurden auch bei Experimenten an isolierten Tierherzen erhalten (Eur. Heart J. 9 (suppl. 1): 167 (1988) (book of abstracts)). So wurde beispielsweise an Rattenherzen gefunden, daß ein künstlich ausgelöstes Kammerflimmern durch Amilorid völlig unterdrückt werden konnte. Noch potenter als Amilorid war in diesem Modell das oben erwähnte Amiloridderivat Ethylisopropylamilorid.

In der Europäischen Offenlegungsschrift 416 499 werden Benzoylguanidine mit antiarrhythmischen Eigenschaften beschrieben.

10 In der US-Patentschrift 3 780 027 werden ebenfalls Acylguanidine beschrieben, die sich grundlegend von den hier beschriebenen erfindungsgemäßen Verbindungen I dadurch unterscheiden, daß es sich um trisubstituierte Benzoylguanidine handelt, die sich in ihrem Substitutionsmuster von im Handel befindlichen Diuretika, wie Bumetanid und Furosemid, ableiten und eine für die angestrebte salldiuretische Wirkung wichtige Aminogruppe in Position 2 bzw. 3 zur Carbonylguanidingruppe tragen. Entsprechend wird für diese Verbindungen eine starke salldiuretische Wirksamkeit berichtet.

Es war daher überraschend, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen keine unerwünschten und nachteiligen salldiuretischen, jedoch sehr gute antiarrhythmische Eigenschaften aufweisen, weshalb sie zum Behandeln von Krankheiten, wie sie beispielsweise bei Sauerstoffmangelerscheinungen auftreten, geeignet sind. Die Verbindungen sind infolge ihrer pharmakologischen Eigenschaften als antiarrhythmische Arzneimittel mit cardioprotektiver Komponente zur Infarktprophylaxe und der Infarktbehandlung sowie zur Behandlung der angina pectoris hervorragend geeignet, wobei sie auch präventiv die pathophysiologischen Vorgänge beim Entstehen ischämisch induzierter Schäden, insbesondere bei der Auslösung ischämisch induzierter Herzarrhythmien, inhibieren oder stark vermindern. Wegen ihrer schützenden Wirkungen gegen pathologische hypoxische und ischämische Situationen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I infolge Inhibition des zellulären  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Austauschmechanismus als Arzneimittel zur Behandlung aller akuten oder chronischen durch Ischämie ausgelösten Schäden oder dadurch primär oder sekundär induzierten Krankheiten verwendet werden. Dies betrifft ihre Verwendung als Arzneimittel für operative Eingriffe, z.B. bei Organ-Transplantationen, wobei die Verbindungen sowohl für den Schutz der Organe im Spender vor und während der Entnahme, zum Schutz entnommener Organe beispielsweise bei Behandlung mit oder deren Lagerung in physiologischen Badflüssigkeiten, wie auch bei der Überführung in den Empfängerorganismus verwendet werden können. Die Verbindungen sind ebenfalls wertvolle, protektiv wirkende Arzneimittel bei der Durchführung angioplastischer operativer Eingriffe beispielsweise am Herzen wie auch an peripheren Gefäßen. Entsprechend ihrer protektiven Wirkung gegen ischämisch induzierte Schäden sind die Verbindungen auch als Arzneimittel zur Behandlung von Ischämien des Nervensystems, insbesondere des ZNS, geeignet, wobei sie z.B. zur Behandlung des Schlaganfalls oder des Hirnödems geeignet sind. Darüberhinaus eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I ebenfalls zur Behandlungen von Formen des Schocks, wie beispielsweise des allergischen, cardiogenen, hypovolämischen und des bakteriellen Schocks.

Darüber hinaus zeichnen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I durch starke inhibierende Wirkung auf die Proliferationen von Zellen, beispielsweise der Fibroblasten-Zellproliferation und der Proliferation der glatten Gefäßmuskelzellen, aus. Deshalb kommen die Verbindungen der Formel I als wertvolle Therapeutika für Krankheiten infrage, bei denen die Zellproliferation eine primäre oder sekundäre Ursache darstellt, und können deshalb als Antiatherosklerotika, Mittel gegen diabetische Spätkomplikationen, Krebserkrankungen, fibrotische Erkrankungen wie Lungenfibrose, Leberfibrose oder Nierenfibrose, Organhypertrophien und -hyperplasien, insbesondere bei Prostatahyperplasie bzw. Prostatahypertrophie verwendet werden.

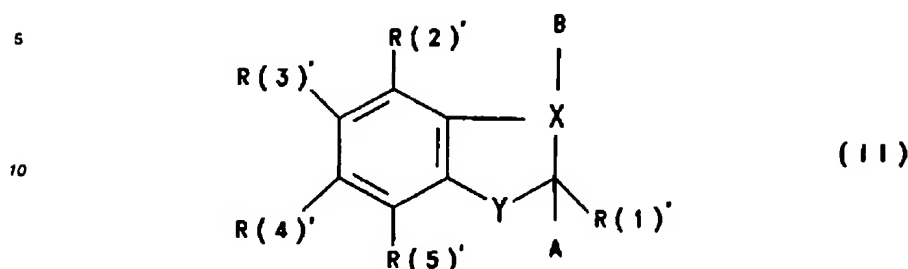
Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind wirkungsvolle Inhibitoren des zellulären Natrium-Protonen-Antiporters ( $\text{Na}^+/\text{H}^+$ -Exchanger), der bei zahlreichen Erkrankungen (Essentielle Hypertonie, Atherosklerose, Diabetes usw.) auch in solchen Zellen erhöht ist, die Messungen leicht zugänglich sind, wie beispielsweise in Erythrocyten, Thrombocyten oder Leukozyten. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich deshalb als hervorragende und einfache wissenschaftliche Werkzeuge, beispielsweise in ihrer Verwendung als Diagnostika zur Bestimmung und Unterscheidung bestimmter Formen der Hypertonie, aber auch der Atherosklerose, des Diabetes, proliferativer Erkrankungen usw.. Darüber hinaus sind die Verbindungen der Formel I für die präventive Therapie zur Verhinderung der Genese des Bluthochdrucks, beispielsweise der essentiellen Hypertonie, geeignet.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen I, dadurch gekennzeichnet, daß man



## EP 0 639 573 A1

Verbindungen der Formel II



worin einer der Substituenten R(1)' bis R(5)' eine -CO-L -Gruppe bedeutet und L für eine leicht nucleophil substituerbare leaving group steht, und die jeweils anderen Substituenten R(1)' bis R(5)' die angegebene Bedeutung besitzen,

20 mit Guanidin unter Bildung der in Formel I angegebenen Acylguanidingruppe, -CO-N = C(NH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, umsetzt, und daß man gegebenenfalls in das pharmakologisch verträgliche Salz überführt.

Die aktivierten Säurederivate der Formel II, worin L eine Alkoxy-, vorzugsweise eine Methoxygruppe, eine Phenoxygruppe, Phenylthio-, Methylthio-, 2-Pyridylthiogruppe, einen Stickstoffheterocyclus, vorzugsweise 1-Imidazolyl, bedeutet, erhält man vorteilhaft in an sich bekannter Weise aus den zugrundeliegenden Carbonsäurechloriden (Formel II, L = Cl), die man ihrerseits wiederum in an sich bekannter Weise aus den zugrundeliegenden Carbonsäuren (Formel II, L = OH) beispielsweise mit Thionylchlorid herstellen kann. Neben den Carbonsäurechloriden der Formel II (L = Cl) lassen sich auch weitere aktivierte Säurederivate der Formel II in an sich bekannter Weise direkt aus den zugrundeliegenden heterocyclischen Carbonsäurederivaten (Formel II, L = OH) herstellen, wie beispielsweise die Methylester der Formel II mit L = OCH<sub>3</sub> durch Behandeln mit gasförmigem HCl in Methanol, die Imidazole der Formel II durch Behandeln mit Carbonyldiimidazol (L = 1-Imidazolyl, Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 351 bis 367 (1962)), die gemischten Anhydride II mit Cl-COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> oder Tosylchlorid in Gegenwart von Triethylamin in einem inerten Lösungsmittel, wie auch die Aktivierungen von Carbonsäuren mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC). Eine Reihe geeigneter Methoden zur Herstellung von aktivierten Carbonsäurederivaten der Formel II sind unter Angabe von Quellenliteratur in J. March, Advanced Organic Chemistry, Third Edition (John Wiley & Sons, 1985), S. 350 angegeben.

Die Umsetzung eines aktivierten Carbonsäurederivates der Formel I mit Guanidin erfolgt in an sich bekannter Weise in einem protischen oder aprotischen polaren aber inerten organischen Lösungsmittel. Dabei haben sich bei der Umsetzung der Carbonsäuremethylester (II, L = OMe) mit Guanidin Methanol oder THF zwischen 20°C und Siedetemperatur als Lösungsmittel bewährt. Bei den meisten Umsetzungen von Verbindungen II mit Guanidin wurde vorteilhaft in aprotischen inerten Lösungsmitteln wie THF, Dimethoxyethan, Dioxan gearbeitet. Aber auch Wasser kann als Lösungsmittel bei der Umsetzung von II und Guanidin verwendet werden.

Wenn L = Cl bedeutet, arbeitet man vorteilhaft unter Zusatz eines Säurefängers, z. B. in Form von überschüssigen Guanidin zur Abbindung der Halogenwasserstoffsäure.

Ein Teil der zugrundeliegenden heterocyclischen Carbonsäure-Derivate ist bekannt und in der Literatur beschrieben. Die unbekannten heterocyclischen Carbonsäuren II (L = OH) können nach literaturbekannten Methoden hergestellt werden.

So erhält man beispielsweise die 2-Benzimidazolcarbonsäuren [Formel II mit R(1) = -COOH, X = N und Y = -NR(7)], welche zu bevorzugten erfindungsgemäßen Verbindungen führen, in an sich bekannter Weise durch Oxidation der entsprechenden 2-Hydroxymethyl-benzimidazole mit Kaliumpermanganat analog Bistrzycki und Przeworski (Ber. 45, 3483 [1912]).

Die zu bevorzugten Carbonylguanidinen der Formel I führenden Indol-2-carbonsäuren erhält man beispielsweise aus den 2-Nitrotoluolen nach J. R. Johnson et al. J. Am. Chem. Soc. 67, 423 (1945) [siehe auch Noland und Baude, Org. Synth. Coll. Vol. 5, 567 (1973)], nach der Fischer-Indolsynthese aus Brenztraubensäure und Phenylhydrazon. Eine weitere Darstellungsmethode für Indol-2-carbonsäuren besteht in der Bromoform- oder Jodoform-Reaktion von 2-Acetylintolen, die nach Rajur et al., Synth. Commun. 22, 421 - 428 (1992) dargestellt werden können. Eine Darstellungsmethode aus 2-Ketoanilinen

## EP 0 639 573 A1

wird von Jones et al. (J. Org. Chem 37, 3622 [1972]) beschrieben.

Ausgangsmaterialien zur Herstellung speziell substituierter Indol-2-carbonsäuren können auch Indol-2-carbonsäuren selbst bilden, an denen in literaturbekannter Weise leicht Substitutionsreaktionen durchgeführt werden. Besonders selektiv können dabei zahlreiche elektrophile Substitutionsreaktionen in 3-Position, aber  
5 auch in den restlichen Positionen durchgeführt werden. So verlaufen beispielsweise Halogenierungen mit einem Hal-Überträger glatt und in vollständiger Umsetzung. Am Stickstoffatom in 1-Position können ebenfalls sehr leicht Alkylierungs- und Arylierungsreaktionen durchgeführt werden.

Die Indol-2-carbonsäuren bzw. deren Ester können generell in literaturbekannter Weise aus den zugrundeliegenden Indol-2-carbonsäuren bzw. deren Estern durch Reduktion bzw. Hydrierung gewonnen  
10 werden. Als besonders geeignet erwies sich die Behandlung mit metallischem Magnesium in Methanol analog der Arbeitsanweisung von In Kwon Youn, Gyu Hwan Yon, Chwang Siek Pak; Tetrahedron Letters 27 (1986) 2409-2410.

Benzoylguanidine I sind im allgemeinen schwache Basen und können Säure unter Bildung von Salzen binden. Als Säureadditionssalze kommen Salze aller pharmakologisch verträglichen Säuren in Frage, beispielsweise Halogenide, insbesondere Hydrochloride, Lactate, Sulfate, Citrate, Tartrate, Acetate,  
15 Phosphate, Sulfonsäuresalze wie Methylsulfonate, p-Toluolsulfonate usw..

Arzneimittel, die eine Verbindung I enthalten, können dabei oral, parenteral, intravenös, rektal oder durch Inhalation appliziert werden, wobei die bevorzugte Applikation von dem jeweiligen Erscheinungsbild der Erkrankung abhängig ist. Die Verbindungen I können dabei allein oder zusammen mit galenischen  
20 Hilfsstoffen zur Anwendung kommen, und zwar sowohl in der Veterinär- als auch in der Humanmedizin.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist dem Fachmann auf Grund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tablettenhilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Farbstoffe verwendet  
25 werden.

Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder Inerten Verdünnungsmittel vermischt und durch die üblichen Methoden in die geeigneten Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wässrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z. B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchsüßholz, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden.  
30 Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder als Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen z. B. in Frage: Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, z. B. Ethanol, Propanol, Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.  
35

Als pharmazeutische Formulierung für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet z. B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen des Wirkstoffes der Formel I in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittel, wie insbesondere Ethanol oder Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel. Die Formulierung kann nach Bedarf auch noch andere pharmazeutische Hilfsstoffe wie Tenside, Emulgatoren und Stabilisatoren sowie ein Treibgas enthalten. Eine solche Zubereitung enthält  
40 den Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 10, insbesondere von etwa 0,3 bis 3 Gew.-%.

Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffes der Formel I und die Häufigkeit der Verabreichung hängen von der Wirkstärke und Wirkdauer der verwendeten Verbindungen ab; außerdem auch von Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Säugers.  
50

Im Durchschnitt beträgt die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I bei einem etwa 75 kg schweren Patienten mindestens 0,001 mg, vorzugsweise 0,01 mg bis höchstens 10 mg, vorzugsweise höchstens 1 mg. Bei akuten Ausbrüchen der Krankheit, etwa unmittelbar nach Erleiden des Herzinfarkts, können auch noch höhere und vor allem häufigere Dosierungen notwendig sein, z. B. bis zu 4 Einzeldosen  
55 pro Tag. Insbesondere bei i. v. Anwendung, etwa bei einem Infarktpatienten auf der Intensivstation können bis zu 100 mg pro Tag notwendig werden.

## EP 0 639 573 A1

## Beispiele

Allgemeine Vorschrift I zur Herstellung von heterocyclischen Acyl-guanidinen (I) aus heterocyclischen Carbonsäuren (II, L = OH)

- 5 0,01 M des Carbonsäurederivates der Formel II (L = OH) löst bzw. suspendiert man in 60 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) und versetzt sodann mit 1,78 g (0,011 M) Carbonyldiimidazol. Nach dem Rühren für 2 Stunden bei Raumtemperatur werden 2,95 g (0,05 M) Guanidin in die Reaktionslösung eingetragen. Nach dem Rühren über Nacht destilliert man das THF unter vermindertem Druck (Rotationsverdampfer) ab, versetzt mit Wasser, stellt mit 2N HCl auf pH 6-7 und filtriert das entsprechende Acylguanidin (Formel I) ab.
- 10 Die so erhaltenen heterocyclischen Acylguanidine können durch Behandeln mit wäßriger oder methanolischer Salzsäure oder anderen pharmakologisch verträglichen Säuren in die entsprechenden Salze übergeführt werden.

Allgemeine Vorschrift II zur Herstellung von heterocyclischen Acyl-guanidinen (I) aus den entsprechenden Carbonsäureestern (Formel II, L = Alkoxy oder Phenoxy)

- 15 1 Äquivalent eines entsprechenden Carbonsäureesters der Formel II sowie 5,0 Äquivalenten Guanidin werden in Isopropanol gelöst oder in THF suspendiert und bis zur vollständigen Umsetzung (TLC-Kontrolle) am Rückflußkühler gekocht (Reaktionszeit etwa 2 - 8 Stunden). Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck (Rotationsverdampfer) abdestilliert, der Rückstand in Ethylacetat aufgenommen und 3 mal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen.
- 20 Trocknung der organischen Phase über Natriumsulfat, Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck und Chromatographie des Rückstands an Kieselgel unter Anwendung eines geeigneten Laufmittels.
- Überführung des erhaltenen entsprechenden heterocyclischen Acyl-guanidins der Formel I in das korrespondierende Hydrochlorid erfolgt analog Vorschrift I.
- 25 Entsprechend der allgemeinen Vorschriften I und II wurden die folgenden erfindungsgemäßen Verbindungen hergestellt:

## Beispiel 1:

- 30 2-Benzofurylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid.  
Fp. 279 - 283 °C.

## Beispiel 2:

- 35 6-Chlor-2-benzofurylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 272 - 274 °C.

## Beispiel 3:

- 40 7-Methoxy-2-benzofurylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 266 °C.

## Beispiel 4:

- 45 7-Brom-4-hydroxy-3-benzofurylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 239 °C.

## Beispiel 5:

- 50 7-Hydroxy-2-benzofurylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 243-44 °C.

## Beispiel 6:

- 55 5-Dimethylaminomethyl-2-benzofurylcarbonyl-guanidin-dihydrochlorid,  
Fp. > 250 °C.

## EP 0 639 573 A1

Beispiel 7:

5,6-Dichlor-2-benzofurylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. > 250 °C.

Beispiel 8:

7-Amino-2-benzthiazolylcarbonyl-guanidin-dihydrochlorid,  
Fp. > 250 °C.

Beispiel 9:

2-Amino-6-benzthiazolylcarbonyl-guanidin-dihydrochlorid,  
Fp. > 250 °C.

Beispiel 10:

6-Chlor-3-methoxybenzo[b]thien-2-ylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 202 °C.

Beispiel 11:

Benzotriazol-5-ylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 270 °C.

Beispiel 12:

2-Benzthiazolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 273 - 275 °C

Beispiel 13:

Benzo[b]thien-2-ylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 296 - 298 °C.

Beispiel 14:

2-Chlor-5-methylbenzo[b]thien-2-ylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 221 - 222 °C.

Beispiel 15:

5-Nitrobenzo[b]thien-2-ylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 285 °C.

Beispiel 16:

5-Aminobenzo[b]thien-2-ylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 250 °C (Zersetzung).

Beispiel 17:

1H-Benzimidazol-5-yl-carbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 265 °C

## EP 0 639 573 A1

Beispiel 18:

1-(2-Chlorbenzyl)-1H-benzimidazol-5-yl-carbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 265 °C.

Beispiel 19:

1-(1-Hexyl)-1H-benzimidazol-5-yl-carbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 232 - 234 °C.

Beispiel 20:

1-(2-Chlorbenzyl)-2-hydroxy-1H-benzimidazol-5-yl-carbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 283 °C.

Beispiel 21:

2-Methylthio-1H-benzimidazol-5-yl-carbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 211 °C.

Beispiel 22:

1-(2-Chlorbenzyl)-2-methylthio-1H-benzimidazol-5-yl-carbonyl-guanidin-  
hydrochlorid, Fp. 220 °C.

Beispiel 23:

1-(1-Hexyl)-2-hydroxy-1H-benzimidazol-5-yl-carbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 227 - 229 °C.

Beispiel 24:

6-[N-Methyl-N-(2-phenylethyl)sulfamoyl]-1H-benzimidazol-4-yl-carbonyl-guanidin-  
hydrochlorid, Fp. 205 °C.

Beispiel 25:

1-Methyl-2-methylthio-1H-benzimidazol-6-yl-carbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 246 °C.

Beispiel 26:

6-Sulfamoyl-1H-benzimidazol-4-yl-carbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 223 °C.

Beispiel 27:

2-(2-Phenylethyl)-6-N-pyrrolidinosulfonyl-1H-benzimidazol-4-yl-carbonyl-guanidin-hydrochlorid, Fp.  
192 °C (Zersetzung).

Beispiel 28:

6-Chlor-2-(2-phenylethyl)-1H-benzimidazol-4-yl-carbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 262 - 264 °C.

## EP 0 639 573 A1

Beispiel 29:

6-N-Pyrrolidinosulfonyl-1H-benzimidazol-4-yl-carbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 200 - 202 °C (Zersetzung).

Beispiel 30:

6-Methylsulfonyl-2-(2-phenylethyl)-1H-benzimidazol-4-yl-carbonyl-guanidin-  
hydrochlorid, Fp. 215 °C.

Beispiel 31:

6-[N-Methyl-N-(2-phenylethyl)sulfamoyl]-2-(2-phenylethyl)-1H-benzimidazol-4-yl-carbonyl-guanidin-  
hydrochlorid, Fp. 130 °C.

Beispiel 32:

2-Benzylthio-6-methylsulfonyl-1H-benzimidazol-4-yl-carbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 215 °C.

Beispiel 33:

5-Chlor-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl-carbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 228 °C.

Beispiel 34:

5,8-Dichlor-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl-carbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 274 °C. (Zersetzung)

Beispiel 35:

3-Indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 270 °C. (Zersetzung)

Beispiel 36:

5-Indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 258 °C. (Zersetzung)

Beispiel 37:

1-Benzyl-3-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 258 °C. (Zersetzung)

Beispiel 38:

4-Indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 270 °C. (Zersetzung)

Beispiel 39:

1-Methyl-3-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 250 °C. (Zersetzung)

## EP 0 639 573 A1

Beispiel 40:

1-(2-N,N-Dimethylaminoethyl)-3-indolylcarbonyl-guanidin-dihydrochlorid,  
Fp. 250 °C. (Zersetzung)

5

Beispiel 41:

1-Methyl-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 280 °C.

10

Beispiel 42:

2-Indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 310 - 312 °C.

15

Beispiel 43:

5-Chlor-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 317 - 320 °C.

20

Beispiel 44:

5-Methoxy-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 292 °C.

25

Beispiel 45:

5-Chlor-1-methyl-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 269 °C.

30

Beispiel 46:

1-(3,4-Dichlorbenzyl)-2-Indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 195 °C.

35

Beispiel 47:

1-(2-N,N-Dimethylaminoethyl)-2-indolylcarbonyl-guanidin-dihydrochlorid,  
Fp. 255 °C. (Zersetzung)

40

Beispiel 48:

1-Benzyl-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 229 °C.

45

Beispiel 49:

1-Ethyl-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 200 - 201 °C.

50

Beispiel 50:

1-Benzyl-5-chlor-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 198 °C.

55

## EP 0 639 573 A1

Beispiel 51:

5-Chlor-1-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-2-indolylcarbonyl-guanidin-dihydrochlorid,  
Fp. 255 ° C. (Zersetzung)

Beispiel 52:

5-Chlor-1-ethyl-2-Indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 255 ° C.

Beispiel 53:

5-Chlor-1-propyl-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 255 ° C.

Beispiel 54:

5-Chlor-1-butyl-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 222 ° C.

Beispiel 55:

5-Hydroxy-1-methyl-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 288 ° C.

Beispiel 56:

3,5-Dichlor-1-(2-N,N-dimethylaminoethyl)-2-Indolylcarbonyl-guanidin-dihydrochlorid,  
Fp. 246 ° C.

Beispiel 57:

5-Methoxy-1-methyl-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 227 ° C.

Beispiel 58:

3-Chlor-1-methyl-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 216 ° C.

Beispiel 59:

3-Chlor-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 222 ° C.

Beispiel 60:

3,5-Dichlor-1-(4-picolyl)-2-indolylcarbonyl-guanidin-dihydrochlorid,  
Fp. 220 ° C.

Beispiel 61:

5-Chlor-1-(4-picolyl)-2-indolylcarbonyl-guanidin-dihydrochlorid,  
Fp. 287 ° C.



## EP 0 639 573 A1

Beispiel 62:

5-Chlor-1,3-dimethyl-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 258 ° C.

5

Beispiel 63:

5,7-Dichlor-1,3-dimethyl-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 307 ° C.

10

Beispiel 64:

4,6-Dichlor-1,3-dimethyl-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 296 ° C.

15

Beispiel 65:

5-Chlor-1-methyl-3-phenyl-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 288 ° C.

20

Beispiel 66:

3-Brom-1-methyl-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 208 - 210 ° C.

25

Beispiel 67:

5-Fluor-1-methyl-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 278 ° C.

30

Beispiel 68:

3,5-Dichlor-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 208 - 210 ° C.

35

Beispiel 69:

3,5-Dichlor-1-methyl-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 208 - 210 ° C.

40

Beispiel 70:

4,5,6-Trichlor-1,3-dimethyl-2-indolylcarbonyl-guanidin-hydrochlorid,  
Fp. 307 ° C.

45

Beispiel 71:

2-(4-Methoxyphenyl)-benzimidazol-5-carbonsäure-guanidid  
Methansulfonsäuresalz; Fp. 270 ° C

50

Beispiel 72:

2-(4-Trifluormethylphenyl)-benzimidazol-5-carbonsäureguanidid  
Methansulfonsäuresalz; Fp. 275 ° C

55

## EP 0 839 573 A1

Beispiel 73:

2-Phenylbenzimidazol-4-carbonsäureguanidid  
Fp. 264 ° C

5

Beispiel 74:

2-(4-Fluorphenyl)-1-methylbenzimidazol-5-carbonsäureguanidid  
Methansulfonsäuresalz; Fp. 252 ° C

10

Beispiel 75:

2-(4-Methylphenyl)-benzimidazol-5-carbonsäureguanidid Methansulfonsäuresalz;  
Fp. 285 ° C

15

Beispiel 76:

2-(4-Hydroxyphenyl)-benzimidazol-4-carbonsäureguanidid  
Methansulfonsäuresalz; Fp. 281 ° C

20

Beispiel 77:

2-[4-(4-Chlorphenoxy)phenyl]-benzimidazol-5-carbonsäureguanidid  
Methansulfonsäuresalz; Fp. 239 ° C

25

Beispiel 78:

2-Benzylbenzimidazol-5-carbonsäureguanidid Methansulfonsäuresalz; Fp. 210 ° C

30

Beispiel 79:

2-Undecylbenzimidazol-5-carbonsäureguanidid Methansulfonsäuresalz; Fp. 252 ° C

35

Beispiel 80:

2-Methylbenzimidazol-5-carbonsäureguanidid Methansulfonsäuresalz; Fp. 279 ° C

Beispiel 81:

40 1-Methyl-2-phenylbenzimidazol-5-carbonsäureguanidid Methansulfonsäuresalz;  
Zersetzungspunkt: 230 ° C

Beispiel 82:

45 1-Methyl-2-(2-thienyl)benzimidazol-5-carbonsäureguanidid  
Methansulfonsäuresalz; Fp. 211 ° C

Beispiel 83:

50 2-Chlor-1-phenylindol-3-carbonsäureguanidid Methansulfonsäuresalz; Fp. 203 - 205 ° C

Beispiel 84:

55 2-Phenoxy-1-phenylindol-3-carbonsäureguanidid Methansulfonsäuresalz; Fp. 202 - 204 ° C

## EP 0 639 573 A1

Beispiel 85:

5-Chlor-1-ethylbenzimidazol-2-carbonsäureguanidid Hydrochlorid;  
Fp: 244 °C.

5

Beispiel 86:

3-Chlor-5-fluor-1-methylindolyl-2-carbonsäureguanidid Hydrochlorid; Fp: 234 °C.

10 Beispiel 87:

5-Methoxy-1-phenylindolyl-2-carbonsäureguanidid Hydrochlorid;  
Fp: 266 °C.

15 Beispiel 88:

3-Isopropyl-5-methoxyindolyl-2-carbonsäureguanidid Hydrochlorid;  
Fp: 210 °C.

20 Beispiel 89:

5-Chlor-3-phenylthio-2-indolylcarbonsäureguanidid Hydrochlorid;  
Fp: 252 °C.

25 Beispiel 90:

3,5-Dimethoxy-1-methyl-2-indolylcarbonsäureguanidid Methansulfonsäuresalz;  
Fp. 212 °C

30 Beispiel 91:

3-Isopropoxy-5-methoxy-1-methyl-2-indolylcarbonsäureguanidid Methansulfonsäuresalz;  
Fp. 248 °C

35 Beispiel 92:

5-Chlor-3-phenylsulfonyl-2-indolylcarbonsäureguanidid Methansulfonsäuresalz;  
Fp. 240 °C

40 Beispiel 93:

5-Chlor-1-phenyl-2-indolylcarbonsäureguanidid Methansulfonsäuresalz;  
Zersetzungspunkt: 305 °C

45 Beispiel 94:

5-Chlor-3-isopropyl-2-indolylcarbonsäureguanidid Methansulfonsäuresalz;  
Zersetzungspunkt: 258 - 259 °C

50 Beispiel 95:

5-Chlor-3-methoxy-1-methyl-2-indolylcarbonsäureguanidid Methansulfonsäuresalz;  
Zersetzungspunkt: 234 °C

55 Beispiel 96:

5-Chlor-3-isopropyl-1-methyl-2-indolylcarbonsäureguanidid Methansulfonsäuresalz;  
Zersetzungspunkt: 164 - 166 °C

## EP 0 639 573 A1

Beispiel 97:

5-Trifluormethyl-3-methyl-2-indolylcarbonsäureguanidid Hydrochlorid;  
Zersetzungspunkt: 232 - 236 °C

5

Beispiel 98:

5-Trifluormethyl-1,3-dimethyl-2-indolylcarbonsäureguanidid Hydrochlorid;  
Zersetzungspunkt: 219 - 223 °C

10

Beispiel 99:

5-Benzoyl-1,3-dimethyl-2-indolylcarbonsäureguanidid Hydrochlorid;  
Fp. 270 - 273 °C

15

Beispiel 100:

5-Cyclohexyl-1,3-dimethyl-2-indolylcarbonsäureguanidid Hydrochlorid;  
Fp. 191 - 194 °C

20

Beispiel 101:

1,3,5-Trimethyl-2-indolylcarbonsäureguanidid Hydrochlorid;  
Fp. 210 - 212 °C

25

Beispiel 102:

1,3,4,6-Tetramethyl-2-indolylcarbonsäureguanidid Hydrochlorid;  
Zersetzungspunkt: 164 - 171 °C

30

Beispiel 103:

5-Methylsulfonyl-2-indolylcarbonsäureguanidid Hydrochlorid;  
Fp. 298 - 305 °C

35

Beispiel 104:

1-Methylindolin-2-carbonsäure-guanidid-hydrochlorid:

40 a ) Indolin-2-carbonsäure wurde in DMF mit 2 eq. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> und Methyljodid zum N-Methyl-indolin-2-carbonsäuremethylester umgesetzt.

Farbloses Öl

MS (ES): 192 (M + 1)

Der Ester aus a ) wurde mit 5 eq. Guanidin in THF unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen, der Rückstand in Wasser aufgenommen und dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das resultierende Guanidid durch Zusatz von methanolischer HCl als Hydrochlorid isoliert.

45 Feststoff, Fp 162 - 170 °C.

Beispiel 105:

50

1-Methyl-(S)-indolin-2-carbonsäure-guanidid Hydrochlorid

Wurde in analoger Weise aus (S)-Indolin-2-carbonsäure hergestellt.

Feststoff, Fp 162 °C.

55

## EP 0 639 573 A1

## Beispiel 106

5-Fluor-1-methylindolin-2-carbonsäureguanidid Hydrochlorid

a) 5-Fluor-indol-2-carbonsäuremethylester wurde nach einer literaturbekannten Vorschrift [In Kwon Youn, Gyu Hwan Yon, Chwang Siek Pak; Tetrahedron Letters 27 (1986) 2409-2410] mit Magnesium in Methanol zum 5-Fluor-indolin-2-carbonsäuremethylester umgesetzt.

Farbloses Öl,

MS (ES): 196 (M+1)

b) Der Indolin-2-carbonsäureester aus Reaktion a) wurde in DMF mit  $K_2CO_3$  und Methyljodid N-methyliert. Nach Standardaufarbeitung isolierte man N-Methyl-5-fluor-indolin-2-carbonsäuremethylester.

Farbloses Öl,

MS (ES): 210 (M+1)

c) Das Produkt aus Reaktion b) wurde mit 5 eq. Guanidin in THF unter Rückfluß erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen, der Rückstand in Wasser aufgenommen und dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $MgSO_4$  getrocknet und das resultierende Guanidid durch Zusatz von methanolischer HCl als Hydrochlorid isoliert.

Rötlicher Feststoff, Fp 135 - 150 °C.

## Beispiel 107

5-Methoxy-1-methylindolin-2-carbonsäureguanidid Hydrochlorid Wurde in analoger Weise dargestellt. Rötlicher Feststoff, Fp 169 - 174 °C.

Diese Transformation von Indol-2-carbonsäurederivaten in die entsprechenden Indolin-derivate in den Beispielen 104 bis 107 ist ebenfalls auf alle anderen Indol-carbonsäuren übertragbar.

## Beispiel 108

1-Methylindol-2-carbonsäure-guanidid

erhält man durch Behandlung einer Suspension von 1,5 g 1-Methylindol-2-carbonsäure-guanidid Hydrochlorid in 30 ml Wasser mit wäßriger Natriumbicarbonat-Lösung. Farblose Kristalle, Fp. 95 - 100 °C.

## Darstellungsweisen von Vorstufen

## A. 3-Jodindol-2-carbonsäurederivate

erhält man beispielsweise durch Zutropfen einer Lösung von 0,02 Mol Jodmonochlorid in Eisessig zu einer Lösung oder Suspension von 0,02 Mol Indol-2-carbonsäureester bei Raumtemperatur, anschließend Rühren für 30 Minuten bei 40 °C. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Wasser aufgenommen und der kristalline Feststoff abfiltriert.

5-Chlor-3-jodindol-2-carbonsäureethylester: Farblose Kristalle, Fp. 190-194 °C.

3-Jodindol-2-carbonsäureethylester: Farblose Kristalle, Fp. 127-131 °C

5-Benzoyloxy-3-jodindol-2-carbonsäureethylester: Farblose Kristalle, Fp. 122 - 124 °C

5-Fluor-3-jodindol-2-carbonsäureethylester: Farblose Kristalle, Fp. 154 - 158 °C.

## B. 3-Bromindol-2-carbonsäurederivate

erhält man beispielsweise durch Zutropfen einer Lösung von 0,05 Mol Brom in Eisessig zu einer Lösung oder Suspension von 0,05 Mol Indol-2-carbonsäureester bei Raumtemperatur, anschließend Rühren für weitere 15 Minuten bei 40 °C. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Wasser aufgenommen, der kristalline Feststoff abfiltriert und der 3-Bromindol-2-carbonsäureester durch Umkristallisation gereinigt.

## Beispiel B1:

3-Bromindol-2-carbonsäureethylester: Farblose Kristalle, Fp. 143 - 144 °C.

## EP 0 839 673 A1

## Beispiel B2:

3-Brom-5-chlorindol-2-carbonsäureethylester: Farblose Kristalle, Fp. 184 - 188 °C.

## 5 C. 3-Chlorindol-2-carbonsäurederivate

erhält man beispielsweise durch Zutropfen einer Lösung von 0,05 Mol N-Chlorsuccinimid in Eisessig zu einer Lösung oder Suspension von 0,05 Mol Indol-2-carbonsäureester bei Raumtemperatur, anschließend dem Rühren für weitere 15 Minuten bei 40 °C und anschließend dem Nachrühren bei Raumtemperatur. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Wasser aufgenommen und mit gesättigter wäßriger Natriumbicarbonatlösung auf pH 8 gestellt. Der kristalline Feststoff wird abfiltriert und der 3-Chlorindol-2-carbonsäureester durch Umkristallisation gereinigt.

## Beispiel C1):

15

3,5-Dichlorindol-2-carbonsäureethylester: Farblose Kristalle, Fp. 163 - 165 °C.

## Beispiel C2):

20

3-Chlor-5-fluorindol-2-carbonsäureethylester; Farblose Kristalle, Fp. 138 - 141 °C.

## Beispiel C3):

25

3-Brom-5-chlorindol-2-carbonsäureethylester, kristalliner Feststoff, Fp. 178 - 182 °C.

## D. 1-Alkylierungen von 2-Indolcarbonyl-Derivaten

führt man beispielsweise in der Weise durch, daß man eine Mischung aus 0,05 Mol des jeweiligen Indol-2-carbonsäureesters, 0,08 Mol Alkylierungsmittel und 0,015 Mol feingepulvertes, wasserfreies Kaliumcarbonat in 10 bis 50 ml Aceton ca 5 - 8 Stunden am Rückflußkühler kocht und den Reaktionsfortgang dünnenschichtchromatografisch verfolgt. Anschließend wird das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand mit Wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert.

## Beispiel D1):

35

3-Jod-1-methylindol-2-carbonsäureethylester:  
Alkylierungsmittel: Methyljodid;  
Eigenschaften: Hellgelbes Öl.

## 40 Beispiel D2):

5-Chlor-3-jod-1-methylindol-2-carbonsäureethylester:  
Alkylierungsmittel: Methyljodid; Eigenschaften: Farblose kristalline Substanz, Fp. 88 - 93 °C

45

## Beispiel D3):

3-Jod-1-(2-dimethylaminoethyl)indol-2-carbonsäureethylester:  
Alkylierungsmittel: 2-Dimethylaminoethylchlorid Hydrochlorid;  
50 Eigenschaften: Hellgelbes Öl.

## Beispiel D4):

3-Jod-1-(3,4-dichlorbenzyl)indol-2-carbonsäureethylester:  
55 Alkylierungsmittel: 3,4-Dichlorbenzylchlorid;  
Eigenschaften: Hellgelbes Öl.

## EP 0 639 573 A1

Beispiel D5):

5-Chlor-1-ethyl-3-jodindol-2-carbonsäureethylester:

Alkylierungsmittel: Ethylbromid

5 Eigenschaften: Farbloser, kristalliner Feststoff, Fp. 56 - 59 °C.

Beispiel D6):

5-Chlor-3-jod-1-propylindol-2-carbonsäureethylester:

10 Alkylierungsmittel: Propyljodid

Eigenschaften: Farbloser, kristalliner Feststoff, Fp. 77 - 84 °C.

Beispiel D7):

15 1-Butyl-5-chlor-3-jodindol-2-carbonsäureethylester:

Alkylierungsmittel: Butyljodid

Eigenschaften: Hellgelbes Öl.

Beispiel D8):

20

5-Chlor-3-jod-1-isopropylindol-2-carbonsäureethylester:

Alkylierungsmittel: Isopropyljodid

Eigenschaften: Farbloser, kristalliner Feststoff, Fp. 162 - 168 °C.

25 Beispiel D9):

5-Benzoyloxy-3-jod-1-methylindol-2-carbonsäureethylester:

Alkylierungsmittel: Methyljodid

Eigenschaften: Farbloser, kristalliner Feststoff, unscharfer Fp. 90 - 105 °C.

30

Beispiel D10):

5-Fluor-3-jod-1-methylindol-2-carbonsäureethylester:

Alkylierungsmittel: Methyljodid

35 Eigenschaften: Farbloser, kristalliner Feststoff, unscharfer Fp. 76 - 79 °C.

Beispiel D11):

3,5-Dichlor-1-methylindol-2-carbonsäureethylester:

40 Alkylierungsmittel: Methyljodid

Eigenschaften: Farbloser, kristalliner Feststoff, unscharfer Fp. 54 - 56 °C.

Beispiel D12):

45 3,5-Dichlor-1-(2-dimethylaminoethyl)indol-2-carbonsäureethylester:

Alkylierungsmittel: 2-Dimethylaminoethylchlorid Hydrochlorid

Eigenschaften: Öl.

Beispiel D13)

50

3,5-Dichlor-1-(4-picoly)indol-2-carbonsäureethylester:

Alkylierungsmittel: 4-Picolychlorid-hydrochlorid

Eigenschaften: Fp. 100 - 103 °C.

55 Beispiel D14)

5-Chlor-3-jod-1-(4-picoly)indol-2-carbonsäureethylester:

Alkylierungsmittel: 4-Picolychlorid-hydrochlorid

## EP 0 639 573 A1

Eigenschaften: Fp. 127 - 129 °C.

Beispiel D15)

- 5        2-Acetyl-5-chlor-1,3-dimethylindol  
Alkylierungsmittel: Methyljodid  
Eigenschaften: Fp 88 °C.

Beispiel D16)

- 10       2-Acetyl-5-chlor-1-methyl-3-phenylindol  
Alkylierungsmittel: Methyljodid  
Eigenschaften: Fp. 89 - 91 °C.

15    Beispiel D17)

- 2-Acetyl-5,7-dichlor-1,3-dimethylindol  
Alkylierungsmittel: Methyljodid  
Eigenschaften: Fp 105 - 108 °C.

20    Beispiel D18)

- 2-Acetyl-4,6-dichlor-1,3-dimethylindol  
Alkylierungsmittel: Methyljodid  
25    Eigenschaften: Fp. 115 - 118 °C.

Beispiel D19)

- 2-Acetyl-4,5,6-trichlor-1,3-dimethylindol  
30    Alkylierungsmittel: Methyljodid  
Eigenschaften: Fp. 129 °C.

Beispiel D20)

- 35       5-Fluor-3-chlor-1-methylindol-2-carbonsäureethylester:  
Alkylierungsmittel: Methyljodid  
Eigenschaften: Farbloser, kristalliner Feststoff, unscharfer Fp. 65 - 69 °C.

Beispiel D21)

- 40       5-Chlor-3-phenylsulfonyl-1-methylindol-2-carbonsäure-methylester durch Methylierung von 5-Chlor-3-  
phenylsulfonylindol-2-carbonsäure  
Alkylierungsmittel: Methyljodid  
Eigenschaften: Farbloser, kristalliner Feststoff, Fp. 192 - 196 °C.

45    Beispiel D22)

- 3-Brom-5-chlor-1-methylindol-2-carbonsäure-ethylester durch Alkylierungsmittel:  
Methyljodid  
50    Eigenschaften: Farbloser, kristalliner Feststoff, Fp. 60 - 63 °C.

Beispiel D23)

- 2-Acetyl-5-isopropyl-1,3-dimethylindol  
55    Alkylierungsmittel: Methyljodid  
Eigenschaften: Farbloser, kristalliner Feststoff, Fp. 74 - 77 °C.



EP 0 639 573 A1

Beispiel D24)

2-Acetyl-5-benzoyl-1,3-dimethylindol

Alkylierungsmittel: Methyljodid

5 Eigenschaften: Farbloser, kristalliner Feststoff, Fp. 113 ° C.

Beispiel D25)

2-Acetyl-5-benzoyl-1,3,5-trimethylindol

10 Alkylierungsmittel: Methyljodid

Eigenschaften: Farbloser, kristalliner Feststoff, Fp. 175 ° C.

E. Darstellung von 1-Alkylcarbonsäure-Derivaten durch dehalogenierende Hydrogenierung

15 . wurden bevorzugt mit 3-Jod- oder 3-Bromindol-2-carbonsäure-Derivaten durchgeführt:  
0,005 Mol des 3-Halogenindol-2-carbonsäureesters werden in Methanol mit 300 mg Palladium auf Kohle  
(10%) bis zum Erreichen der theoretischen Wasserstoffaufnahme unter Schütteln bei Raumtemperatur  
hydriert, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Wasser versetzt.

20 Beispiel E1):

5-Chlor-1-methylindol-2-carbonsäureethylester

Eigenschaften: Farblose, kristalline Substanz, Fp. 68 - 72 ° C.

25 Beispiel E2):

1-(2-Dimethylaminoethyl)indol-2-carbonsäureethylester

Eigenschaften: Hellgelbes Öl.

30 Beispiel E3):

1-(3,4-Dichlorbenzyl)indol-2-carbonsäureethylester

Eigenschaften: Farbloser, kristalliner Feststoff, Fp. 88 - 92 ° C

35 Beispiel E4):

5-Chlor-1-ethylindol-2-carbonsäureethylester

Eigenschaften: Farblose, kristalline Substanz, Fp. 53 - 56 ° C.